



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation: C 07 c 1/20
C 07 c 11/00
C 07 c 69/52

Gesuchsnummer: 16243/69
Anmeldungsdatum: 31. Oktober 1969, 19 Uhr
Patent erteilt: 15. Mai 1972
Patentschrift veröffentlicht: 30. Juni 1972

s

HAUPTPATENT

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel

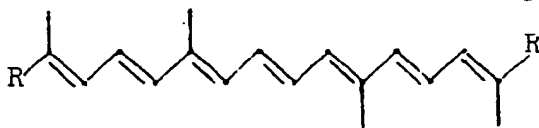
Verfahren zur Herstellung von Polyenverbindungen

Dr. Norbert Rigassi, Arlesheim, und Dr. Ulrich Schwieter, Reinach (Basel-Land), sind als Erfinder genannt worden

1

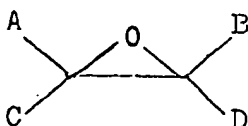
Es ist bereits vorgeschlagen worden, einfache aliphatische, cycloaliphatische und araliphatische Ester, z.B. den Hexa-2,4-dien-säureäthylester oder den Zimtsäureäthylester, Verbindungen, die gemeinhin als Modellsubstanzen für Wittig-Reaktionen verwendet werden, aus den entsprechenden Carbonylverbindungen und Halogeniden mit Hilfe einer Wittig-Reaktion in Gegenwart von Äthylenoxyd aufzubauen.

Während bei diesen Umsetzungen Äthylenoxyd keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Verwendung der üblicherweise bei der Wittig-Reaktion verwendeten säurebindenden Mittel, wie beispielsweise Alkalialkoholate oder Alkali-amide zeigt, wurde nun gefunden, dass die Synthese vom empfindlichen Polyenverbindungen aus Dialdehyden und Wittig-Komponenten, nämlich von Crocetin-dialdehyd, Crocetin-diestern und Lycopin, Verbindungen, die bisher nur unter einigen Schwierigkeiten mit mässigen Ausbeuten erhältlich waren, durch die Verwendung von Epoxyden in erstaunlicher Weise ganz ausserordentlich erleichtert und verbessert werden kann.



in der die Reste R die gleiche Bedeutung haben und je einen Alkoxy-carbonylrest oder den 4,8-Dimethyl-nona-1,3,7-trien-1-yl-rest darstellen.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart eines Epoxyds der Formel



in der A, B, C und D Wasserstoff oder niedere Alkylreste darstellen, einen Dialdehyd der Formel

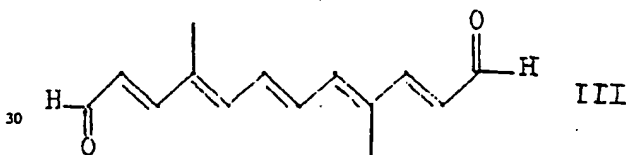
2

Setzt man nämlich beispielsweise 1 Mol 4,9-Dimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial [C_{14} -Dialdehyd] mit 2 Mol (6,10-Dimethyl-undeca-3,5,9-trien-2-yl)-triphenylphosphoniumbromid in Gegenwart einer bisher üblicherweise zur Bindung des Halogenwasserstoffs verwendeten Base, z.B. in Gegenwart von Natriummethylat, um, so erhält man im wesentlichen Apo-10'-lycopinal(C_{27}), aber praktisch kein Lycopin.

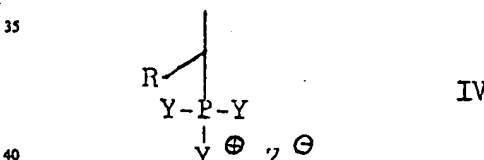
Setzt man dagegen 1 Mol 4,9-Dimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial mit 2 Mol (6,10-Dimethyl-undeca-3,5,9-trien-2-yl)-triphenylphosphoniumbromid in Gegenwart eines Epoxyds, z.B. in Gegenwart von 1,2-Butylenoxyd, um, so erhält man überraschend in praktisch quantitativer Ausbeute reines Lycopin.

Entsprechendes gilt auch für die Synthese von Crocetin-diestern aus C_{14} -Dialdehyd und (1-Alkoxy-carbonyl-äthyl)-triphenylphosphoniumbromid.

Die vorliegende Erfindung betrifft demnach ein Verfahren zur Herstellung von Polyenverbindungen der Formel



mit einem Phosphoniumsalz der Formel



in der R die oben gegebene Bedeutung hat, Y eine Aryl- oder eine niedere Dialkylaminogruppe und Z ein Halogen- oder Hydrosulfation bezeichnen, umsetzt.

Von den durch die Formel II gekennzeichneten Epoxyden sind das Äthylenoxyd und 1,2-Butylenoxyd bevorzugt.

Die oben genannten Alkoxy-carbonylgruppen enthalten vornehmlich 1-5 Kohlenstoffatome, wie beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl- oder Isopropoxycarbonylgruppe. Es kommen in Einzelfällen jedoch auch höhere Alkoxy-carbonylgruppen mit 6-20 Kohlenstoffatomen, von diesen insbesondere die Cetyloxy-carbonylgruppe, in Frage.

Die vorstehend genannten niederen Alkylreste enthalten vornehmlich 1-5 Kohlenstoffatome, wie beispielsweise der Methyl-, Propyl- oder Butylrest.

Die mit Y bezeichneten Arylgruppen umfassen gemeinhin alle bekannten Arylreste, so z.B. einkernige Reste wie Phenyl; substituiertes Phenyl wie Toly, Xyl, Mesityl oder p-Methoxyphenyl. Die mit Y bezeichneten niederen Dialkylaminogruppen sind vorzugsweise niedere Dialkylaminogruppen mit je bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Dimethyl-, Diäthyl-, Diisopropylamino.

Von den Halogenionen Z sind das Chlor-, Brom- und Jodion bevorzugt.

Der als Ausgangsverbindung eingesetzte C₁₄-Dialdehyd der allgemeinen Formel III ist eine bekannte Verbindung. Auch die als Kondensationskomponenten verwendeten Phosphoniumsalze der allgemeinen Formel IV sind gemeinhin bekannt.

Der Dialdehyd der Formel III wird mit den Phosphoniumsalzen der Formel IV erfindungsgemäss in Gegenwart eines gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituierten Äthylenoxyds mit Hilfe einer Wittig-Reaktion verknüpft. Von diesen durch die Formel II gekennzeichneten Epoxyden sind das Äthylenoxyd sowie besonders das in flüssiger Form vorliegende 1,2-Butylenoxyd als säurebindende Mittel bevorzugt. Das gasförmige Äthylenoxyd wird bei der Reaktion vorzugsweise in gelöster Form, beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Hexan, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, insbesondere aber in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, z.B. in Methylchlorid, in dem es bei -30° C einige Tage haltbar ist, angewendet. Das flüssige 1,2-Butylenoxyd kann sowohl mit als auch ohne Lösungsmittelzusatz verwendet werden.

Die in Gegenwart eines Epoxyds der Formel II verlaufende Kondensation der Verbindungen der Formeln III und IV zu den Polyenverbindungen der Formel I kann z.B. in der Weise durchgeführt werden, dass man den Dialdehyd der Formel III, vorzugsweise mit einem kleinen Überschuss des Triaryl- oder Tridialkylamino-phosphoniumsalzes, insbesondere des Triphenylphosphoniumbromids der Formel IV, unter Zusatz eines gegebenenfalls alkylsubstituerten Epoxyds, vornehmlich unter Zusatz von Äthylenoxyd oder 1,2-Butylenoxyd, gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels, z.B. in Gegenwart eines chlorierten Kohlenwasserstoffes wie Methylchlorid oder auch in Gegenwart von Dimethylformamid, entweder unter Rückflussbedingungen oder in einem geschlossenen System in einem zwischen etwa 30 und etwa 150° C liegenden Temperaturbereich etwa 6 bis 48 Stunden miteinander reagieren lässt und die Reaktionslösung, sofern die gewünschte Polyenverbindung nicht spontan auskristallisiert, konzentriert, worauf man aus dem Konzentrat entweder das Triphenylphosphinoxyd mit Hexan ausfällt und abfiltriert, das Filtrat eindampft und die gewünschte Polyenverbindung isoliert oder die gewünschte Polyenverbindung mit Methanol ausfällt. Die erhaltene Polyenverbindung kann in üblicher Weise, z.B. durch Umkristallisieren oder in gelöster Form durch Adsorption an Kieselgel oder Aluminiumoxyd, gereinigt werden.

Anstelle eines Phosphoniumsalzes der Formel IV kann, sofern dem Reaktionsgemisch ein Phosphin der Formel



zugesezt wird, auch ein Halogenid der Formel



in der Hal ein Halogenatom, vornehmlich Chlor oder Brom bezeichnet, eingesetzt, oder, sofern dem Reaktionsgemisch ein Phosphin der Formel



20 und eine Mineralsäure der Formel



zugesezt wird, auch ein Alkanol der Formel



verwendet werden.

Man kann demnach die in Gegenwart eines gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituierten Äthylenoxyds der Formel II verlaufende Kondensation des Dialdehyds der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV auch in der Weise durchführen, dass man den Dialdehyd der Formel III

1. mit einem Halogenid der Formel IVa in Gegenwart eines Phosphins der Formel V oder
2. mit einem Alkanol der Formel IVb in Gegenwart eines Phosphins der Formel V und einer Mineralsäure der Formel VI

reagieren lässt.

Die unter 1 skizzierte Reaktion führt man vorzugsweise in der Weise durch, dass man den Dialdehyd der Formel III tunlich mit einem Überschuss eines Halogenids der Formel IVa insbesondere mit überschüssigem Bromid in Gegenwart von überschüssigem Triaryl- oder Tridialkylamino-phosphin, vornehmlich Triphenylphosphin, unter den oben für die Kondensation von Dialdehyden mit Phosphoniumsalzen angegebenen Bedingungen miteinander reagieren lässt und das erhaltene Reaktionsgemisch wie vorstehend beschrieben aufarbeitet.

Die unter 2 beschriebene Reaktion führt man zweckmässig in der Weise durch, dass man den Dialdehyd der Formel III zusammen mit einem Überschuss eines Alkohols der Formel IVb in Gegenwart von einem Triaryl- oder Tridialkylamino-phosphin, insbesondere Triphenylphosphin, und einer Halogenwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, bevorzugt Chlor- bzw. Bromwasserstoffsäure unter den oben für die Kondensation von Dialdehyden mit Phosphoniumsalzen angegebenen Bedingungen miteinander reagieren lässt und das erhaltene Reaktionsgemisch wie vorstehend beschrieben aufarbeitet. Dem Reaktionsgemisch kann gegebenenfalls ein wasserentziehendes Mittel, wie z.B. grobkörniges Magnesiumsulfat oder ein Molekularsieb mit für die Bindung von Wasser geeigneter Porengrösse, beigelegt werden.

Es ist auch möglich, die Reaktion 2 in der Weise durchzuführen, dass man einen Alkohol der Formel IVb zunächst mit einem Phosphin der Formel V und einer Mineralsäure der Formel VI miteinander reagieren lässt und dann den

5

Dialdehyd der Formel III und ein Epoxyd der Formel II dem Reaktionsgemisch zufügt. Auch hier können erwünschtenfalls wasserbindende Mittel wie oben beschrieben beigelegt werden.

Beispiel 1

1,08 g 4,9-Dimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial, 6,00 g (1-Methoxycarbonyl-äthyl)-triphenylphosphoniumbromid, 30 ml Methylenchlorid und 10 ml 1,2-Butylenoxyd werden im Autoklav 20 Stunden bei 90° C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird anschliessend eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und durch 75 g Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft. Der zurückbleibende Crocetindimethylester schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 225–227° C. Ausbeute an reinem Crocetindimethylester bezogen auf den eingesetzten Dialdehyd: etwa 87 %.

Beispiel 2

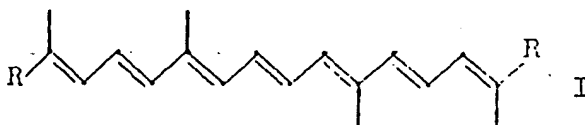
5 g α -Brom-propionsäureäthylester, 7,4 g Triphenylphosphin und 2 g 4,9-Dimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial werden in 30 ml 1,2-Butylenoxyd 15 Stunden bei 90° C im Autoklav geschüttelt. Die Reaktionslösung wird anschliessend unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und durch 150 g Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft. Der zurückbleibende Crocetindimethylester schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 216–128° C. Ausbeute an reinem Crocetindimethylester bezogen auf den eingesetzten Dialdehyd: etwa 82 %.

Beispiel 3

5,9 g ψ -Jonol-[6,10-Dimethyl-undeca-3,5,9-trien-2-ol], 10 g Triphenylphosphoniumbromid und 2,2 g 4,9-Dimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial werden in 30 ml 1,2-Butylenoxyd 20 Stunden im Autoklav auf 90° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend gekühlt und mit 100 ml Methanol gut durchgerührt. Das ausfallende Lycopin schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Methanol bei 173 bis 174° C. Ausbeute an reinem Lycopin bezogen auf den eingesetzten Dialdehyd: etwa 73 %.

PATENTANSPRUCH

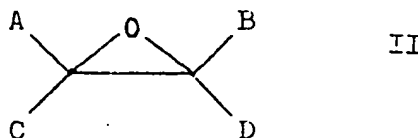
Verfahren zur Herstellung von Polyenverbindungen der Formel



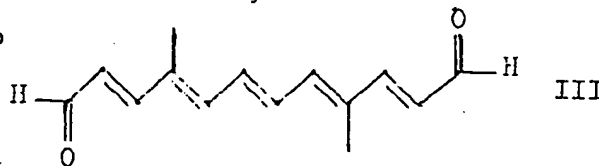
in der die Reste R die gleiche Bedeutung haben und je einen Alkoxy carbonylrest oder den 4,8-Dimethyl-nona-1,3,7-trien-1-yl-rest darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart eines Epoxyds der Formel

6

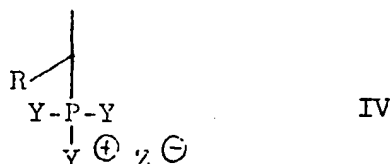
522 572



in der A, B, C und D Wasserstoff oder niedere Alkylreste darstellen, einen Dialdehyd der Formel



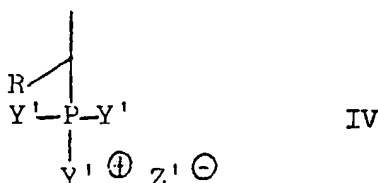
mit einem Phosphoniumsalz der Formel



in der Y eine Aryl- oder eine niedere Dialkylaminogruppe und Z ein Halogen- oder Hydrosulfation bezeichnen, umgesetzt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man 4,9-Dimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial in Gegenwart von Äthylenoxyd oder 1,2-Butylenoxyd mit einem Phosphoniumsalz der Formel



worin Y' die Phenylgruppe und Z' das Brom- oder Chlorion bezeichnen, umgesetzt.

2. Verfahren nach Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4,9-Dimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial mit (1-Äthoxycarbonyl-äthyl)-triphenylphosphoniumbromid umgesetzt.

3. Verfahren nach Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4,9-Dimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial mit (6,10-Dimethyl-undeca-3,5,9-trien-2-yl)-triphenylphosphoniumbromid umgesetzt.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft